

## **IMPACTUL CONSUMULUI DE ALCOOL LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ AFLAȚI ÎN AȘTEPTARE PENTRU TRANSPLANT HEPATIC EPIDEMIOLOGIE, CONSUM VERSUS ABSTINENȚĂ, STATUS NUTRIȚIONAL ȘI SUPRAVIEȚUIREA**

## **IMPACTUL CONSUMULUI DE ALCOOL LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ AFLAȚI ÎN AȘTEPTARE PENTRU TRANSPLANT HEPATIC EPIDEMIOLOGIE, CONSUM VERSUS ABSTINENȚĂ, STATUS NUTRIȚIONAL ȘI SUPRAVIEȚUIREA**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. LILIANA-SIMONA GHEORGHE**

**Student-doctorand:**

**CORINA PIETRĂREANU**

**București 2024**

Această cercetare a luat naștere de la câteva întrebări legate de cauzele cirozei la pacienții care se prezintă la internare în Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie a I.C. Fundeni pentru a fi evaluați în vederea includerii pe lista de așteptare pentru transplant hepatic. Constatând că etiologia cirozei a început să devină majoritară datorată consumului de alcool, ne-am pus o serie de întrebări legate de acest obicei:

- Care este procentul cirozelor datorate consumului de alcool pe lista de așteptare pentru transplant?
- Consumul de alcool se asociază și cu alte cauze ale cirozelor?
- Diferă consumul de alcool în funcție de zona geografică din care provin pacienții?
- Cât de mult și cât de frecvent consumă alcool pacienții cirofici?
- Consumul de alcool determină diferențe în statusul nutrițional, gravitatea bolii și valorile markerilor biologici, față de abștinenți?
- Ce rată de supraviețuire au consumatorii de alcool și care sunt șansele lor de a fi transplantați?

Pentru a obține răspunsuri la toate aceste întrebări am folosit o abordare multidisciplinară a problemei consumului de alcool prin colaborare cu un psiholog, cu echipa de radiologi, împreună cu care au fost fixate ipoteze și obiective de cercetare.

În **primul studiu** am căutat **„Utilitatea celor trei chestionare de evaluare a consumului de alcool și a biomarkerilor indirecți în predicția componentei alcoolice a ciroze hepatice de cauză combinată”**.

Este un studiu prospectiv pe 175 de pacienți evaluați în perioada iunie 2015-mai 2018. Evaluarea consumului de alcool s-a realizat cu ajutorul interviului clinic și a 3 scurte chestionare de screening, aplicate de către psihologul specialist în adicție. Am ales chestionarele CAGE, AUDIT-C și FAST scurte, folosite în detectarea consumului abuziv de alcool. Pacienții au fost împărțiți în trei grupe diagnostice: ciroză datorată exclusiv consumului de alcool, ciroză hepatică virală sau altă cauză asociată cu consum de alcool și ultima ciroză hepatică fără cauză alcoolică. Factori predictivi pentru etiologia alcoolică, am inclus biomarkerii indirecti, gamma-glutamil transpeptidaza (GGT), aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) și raportul lor AST/ALT, volumul corpuscular mediu al eritrocitelor (MCV) și scorul de gravitate al bolii hepatice cu sodiu MELD-Na, scor calculat pe baza testelor serice de laborator.

Rezultatele studiului: predominanța etiologiei mixte 48%, a sexului masculin cu peste 70%, vârsta medie 53 ani. Majoritatea subiecților provin din mediul urban dar, consumatorii de alcool au fost mai mulți din mediul rural 78,46%. Spectrul etiologiei mixte a fost dominat de consumul de alcool asociat cu expunerea anterioară la virus hepatitic B (VHB) (prezența anticorpilor HBc cu absența antigenului HBs).

La momentul initial, un procent de 37,71% au declarat consum de alcool în ultimele 3 luni anterior internării. Consumul zilnic sau aproape zilnic este declarat de 1/3 dintre pacienți, iar dintre cei cu ciroză alcoolică 56% consuma alcool zilnic și 24% săptămânal, rezultă ca 80% au un consum de alcool cronic. Cifre asemănătoare s-au obținut și la pacienții cu ciroză combinată peste 60% au un consum cronic de alcool.

În urma aplicării chestionarelor CAGE și AUDIT-C, scorul divizat la valoarea prag pentru abuzul de alcool, poate fi factor predictiv atât independent cât și asociat pentru etiologia alcoolică, cu o acuratețe de 83,5% pentru AUDIT-C și 76,9% pentru CAGE, iar AUDIT-C + CAGE au acuratețe a predicției de 83,5%. Aceste chestionare au fost predictor și pentru component alcoolică din etiologia combinată cu acuratețe de 80% AUDIT-C și 72,8% CAGE independente și 85,6%, asociate. Nicio diferență semnificativă nu a fost demonstrată la scorul chestionarelor pentru a diferenția etiologia alcoolică de cea combinată.

Biomarkerii indirecti uzuali au avut diferențe semnificative doar la compararea etiologiei alcoolice cu cea non alcoolică dar cu sensibilitate scăzută la valori prag posibil asociate cu etiologia alcoolică, ALT (corelație negativă) la 67 UI/l Se 46% și corelații pozitive pentru GGT la 67 UI/l Se 54% și scorul MELD-Na la 17,5 Se 64%.

Studiul aduce informații asupra populației cirotice consumatoare de alcool, frecvenței, cantității și tipului de alcool consumat. Datele obținute susțin că abordarea inițială a pacienților cirotici cu etiologie mixtă trebuie să fie similară cu a celor cu etiologie alcoolică. Este recomandat ca tuturor pacienților la internarea inițială să le fie aplicate testele de evaluare CAGE și AUDIT-C încă din prima zi de internare de către un psiholog specialist în adicții, fără ca acest subiect să fi fost abordat anterior. Astfel și pacienții cu etiologie mixtă a cirozei la fel ca cei cu cauză doar alcoolul vor trebui incluși în program de consiliere psihologică pentru obținerea și menținerea abstenenței necesare minim 6 luni premergător includerii pe lista de așteptare.

Evaluarea expunerii la alcool bazată doar pe biomarkeri indirecți poate da valori fals pozitive și sunt numeroase condiții patologice în care creșterea lor nu este legată de consumul de alcool.

### **Studiul al 2-lea: „Sarcopenia la pacientul cirotic aflat în așteptarea transplantului hepatic”**

Știut fiind că în populația generală sarcopenia afectează până la 30% dintre subiecți, iar în populația cirotică sarcopenia poate ajunge până la 70%, am elaborat acest studiu observațional prospectiv în perioada martie 2015 – mai 2018, pe 133 pacienți care au efectuat examen CT sau RMN în proximele 4-6 săptămâni de la momentul primei internării pentru evaluare pretransplant. S-au efectuat măsurători ale ariei mușchilor psoas secțiunea la nivelul vertebrei L3, măsurători antropometrice, MAC, TSF și au fost evaluați ecografic pentru prezența ascitei și volumului acesteia, iar BMI calculat a fost corectat pentru prezența ascitei. Pentru valoarea prag a PMI am folosit datele din literatură, pentru bărbați o valoare de 4,62 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> și pentru femei 2,66 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>.

Rezultatele noastre arată prezența sarcopeniei la 18% dintre pacienți și la 21,9% dintre cei cu ciroză alcoolică și 19,7% în etiologia combinată, a predominat în rândul pacienților de sex masculin și vârsta mediană a fost 52 ani. În lotul nostru au fost de 2 ori mai mulți sarcopenici la grupul cu etiologie alcoolică și mixtă decât la cei nonalcoolici, aceste diferențe totuși nu au atins semnificația statistică. Un consum activ de alcool la momentul inițial s-a însoțit de scăderea masei musculare, 22% dintre aceștia fiind sarcopenici față de 15% dintre cei care au oprit consumul cu minimum 6 luni înainte. Hepatocarcinomul nu s-a asociat cu sarcopenia, probabil datorită faptului că pacienții au fost selectați în criteriile Milano și tumora nu a fost avansată. Ascita prezentă de la cantitate minimă până la voluminoasă s-a asociat semnificativ cu sarcopenia.

Prezența sarcopeniei la pacienții cu BMI normal a fost semnificativ mai mare în comparație cu obezii. Considerăm că și pacienții cu BMI normal ar trebui evaluați pentru prezența sarcopeniei, aceștia având șansa de a fi sarcopenici de 4,6 ori mai mare comparativ cu obezii.

Măsurătorile antropometrice efectuate în studiul nostru, au prezentat o asociere pozitivă, în regresia liniară, cu indicele muscular psoas calculat pe baza evaluărilor imagistice. Valorile antropometrice nu au o aplicabilitate semnificativă în practica clinică, în principal datorită sensibilității și specificității mai reduse în distincția dintre sarcopenici și nonsarcopenici, dar pentru sexul masculin au fost semnificativ asociate cu sarcopenia sub valorile prag de 25,5 cm MAC, 4,75 cm TSF, 74,5 kg greutatea și 24,5 BMI. Scorul MELD-Na s-a corelat semnificativ dar negativ cu PMI la o valoare prag de 17,5 puncte.

În concluzie, sarcopenia se asociază cu decompensarea și complicațiile cirozei, crește durata spitalizării și necesită admisie în terapie intensivă mai des decât pacienții nonsarcopenici. Sarcopenia nu se asociază semnificativ cu consumul de alcool și etiologia cirozei, cu toate că șansa este de 2 ori mai mare ca aceștia să fie sarcopenici.

Chiar dacă în studiul nostru cei mai mulți subiecți sarcopenici s-au încadrat în grupul cu BMI normal, se pot efectua și măsurători antropometrice, și folosind valorile prag, ne putem orienta căror pacienți să solicităm evaluarea mușchilor psoas pe imagini CT sau RMN. Scorul MELD-Na nu s-a asociat cu sarcopenia, dar pentru viitor este posibil pe loturi mai mari de pacienți să existe o corelare între sarcopenie, scorul MELD-Na și mortalitate, astfel încât aceștia să primească puncte suplimentare și să fie prioritizați la transplant.

### **Studiul 3: „Utilitatea biomarkerilor direcți în detecția consumului recent de alcool și asocierea cu tulburări mentale comune”**

Pentru acest studiu, am constituit un lot de 54 de pacienți cu ciroză hepatică determinată doar de consumul de alcool, incluși în noiembrie 2023 – mai 2024. Aceștia au fost evaluați pentru caracteristicile clinice și paraclinice uzuale și au fost testați pentru consumul de alcool cu ajutorul biomarkerilor indirecti AST, GGT, MCV și CDT, dar și a noului biomarker direct PEth. Valorile obținute pentru PEth au fost transformate conform nivelurilor prag în trei grupuri pe categorii de consum: valori între 0 și 20 ng/l absența la consumul de alcool, între 20 și 200 ng/l consum social, rațional, peste 200 ng/l abuz de alcool. Eșantionul de pacienți la rândul lui a fost clasificat în trei cluster conform acestor nivelului de consum ale PEth. Pacienților li s-a aplicat chestionarul DASS-21. Pe baza scorului obținut au fost încadrați ca normal, minim, moderat, sever sau extrem de sever.

Scopul studiului a fost evaluarea nivelului și frecvența consumului de alcool, prin confirmare cu biomarkeri direcți care detectează consumului exagerat la pacienții cu ciroză alcoolică. Studiul a arătat că 63% dintre subiecți au un consum moderat și 24% abuz de alcool în ciuda faptului că au o afecțiune severă determinate de alcool. Al doilea scop, asocierea dintre consumul de alcool cu intensitatea tulburarilor mentale comune și detecția pacienților care au nevoie de suport psihologic și terapeutic, pentru traume sau experiențe negative anterioare. Biomarkerii de rutină (MCV, ALT, AST, GGT) au o eficiență limitată în detecția consumului intens de alcool dar sunt și mai puțin recomandați în consumul moderat. S-a obținut o corelație slabă dar semnificativă între PEth și GGT și CDT la subiecți cu afectare hepatică avansată. Valoare prag calculată pentru CDT 0,65% este mai mică decât cea raportată în literatură, dar având în vedere că pacienții studiați sunt cirofici este posibil ca aceasta să indice un consum exagerat de alcool. Pentru GGT valoarea prag a fost 129 UI/l dar nesemnificativă în diferențierea consumului exagerat de consumul moderat. Astfel cu ajutorul PEth am putut determina abuzul cronic, cât și un consum moderat/rațional de alcool. Starea emoțională a pacientului cirotic care întreține consumul de alcool în ciuda prezenței unei boli hepatice grave de aceeași cauză a fost determinată cu ajutorul rezultatelor obținute la chestionarului DASS 21. Cel mai frecvent s-a asociat consumul exagerat de alcool cu nivel sever al stresului și depresiei. Anxietatea s-a asociat doar la nivel moderat.

În concluzie: Combinații ale biomarkerilor indirecti sunt superioare în stabilirea cauzei alcoolice, comparative cu fiecare marker luat individual. Biomarkerii direcți sunt cei mai sensibili în detecția consumului de alcool și de aceea pot fi folosiți în monitorizarea abstenenței pacienților aflați în așteptarea transplantului. Abuzul de alcool are factor de risc o tulburare mentală comună: depresie, anxietate sau stress.

### **Ultimul studiu: „Supraviețuirea și transplantul la 12 luni a pacienților cu ciroză hepatică determinată de consumul de alcool”**

În acest studiu am evaluat 175 pacienți, iar pentru supraviețuirea legată de prezența sarcopeniei 133 de pacienți (lotul restrâns). Aceștia au fost urmăriti la 1, 3, 6 și 12 luni finalul studiului, pentru deces sau transplant ca eveniment final. Am comparat supraviețuirea la pacienții consumatori moderat/nonconsumatori și al doilea grup a fost al consumatorilor abuziv de alcool și în funcție de abstenență toată viața, > 1 an, < 1an și < 3 luni considerați active.

Etiologia alcoolică sau cea mixtă, au avut un risc semnificativ mai redus de deces în condițiile în care acești pacienți respectă abținerea  $p = 0,044$  cauza combinată și  $p = 0,043$  cauza doar alcoolică. Un risc crescut de deces la etiologia nonalcoolică față de mixtă de 2,67 ori mai mare și de 3,3 ori mai mare față de alcoolică. Persistența factorului etiologic viral, determină continuarea progresiei bolii. Riscul acestor pacienți este de 3,8 ori mai mare decât riscul foștilor consumatori de alcool ( $p = 0,021$ ).

Cea mai bună supraviețuire au avut-o pacienții care au oprit consumul de alcool de peste un an, diferență semnificativă față de cei care nu au consumat alcool niciodată  $p = 0,004$ , cu o supraviețuire medie estimată de 11,73 luni, față de cei care nu consumă alcool cu o durată medie estimată de 9,3 luni.

Supraviețuirea a fost semnificativ mai bună pentru pacienții nonsarcopenici  $p = 0,005$ , cu 2 luni mai lungă într-un an.

Transplantul hepatic, perioada de așteptare estimată a fost mai scurtă pentru pacienții care au consumat alcool în mod rațional sau social sau nu au consumat deloc. Accesul acestora la transplant a fost semnificativ mai rapid  $p = 0,049$ .

Fără diferențe semnificative în selecția pacienților în 12 luni ( $p = 0,682$ ), în funcție de durata perioadei de abținere sau etiologia cirozei hepatice și timpul de așteptare estimat a fost relativ egal pentru toate cele trei grupuri etiologice.

Prezența sarcopeniei au fost predictor pentru accederea acestor pacienți la transplant hepatic după un interval de timp de așteptare semnificativ mai scurt 10,2 luni,  $p = 0,04$ , în comparație cu pacienții nonsarcopenici după un interval de timp estimat de 11,4 luni.

Odată instalată abținerea la consumul de alcool supraviețuirea în următoarele 12 luni se îmbunătățește, cu șanse egale indiferent de tipul de consum anterior listării. Cea mai mare scădere a mortalității se observă la pacienții cu abținere de lungă durată  $> 12$  luni. Etiologia cirozei legată de consumul de alcool unică sau combinată are șansă mai mare de supraviețuire comparativ cu etiologia nonalcoolică. Sarcopenia a fost factor predictiv pentru transplant hepatic și factor de risc pentru mortalitatea pe lista de așteptare, indiferent de etiologia bolii hepatice.